DOI: 10.31790/inspilip.v3i1.71.g83

Citación
Parra H. et al. **Primer reporte de *Cryptoccus gattii* en Ecuador**
Revista científica INSPILIP V. (3), Número 1, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia

Dr. Henry Parra Vera

mail:henryparra1970@gmail.com

Fecha de envío: 15/03/2019
Fecha de aprobación: 31/05/2019
Fecha de publicación: 31/05/2019

Reporte de un caso

Primer reporte de *Cryptococcus gattii* en Ecuador

First report of Cryptococcus gattii in Ecuador

Parra-Vera, Henry[1], **Alemán-Espinoza, Washington**[2], **Godoy-Martínez, Patricio**[3], **Silva-Rojas, Glen Andrés**[4], **Aguilar-Buele Éricka Abigaíl**[5], **Farfán-Cano, Galo Guillermo**[6], **Buele-Chica Dayci**[1].

1 Centro de Investigación Microbiológica (CIM), Guayaquil - Ecuador.
2 Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES), Samborondón - Ecuador.
3 Instituto de Microbiología Clínica, Universidad Austral de Chile, Valdivia - Chile.
4 Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Ecuador.
5 Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Samborondón - Ecuador.
6 Hospital General Norte de Los Ceibos (IESS), Guayaquil - Ecuador.

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original (HPV), diseño del estudio (HPV), recolección de datos (WAE, PGM), análisis de datos (WAE), redacción del borrador y redacción del artículo (GFC, GSR, EAB, DBC).

Resumen

El presente es el reporte de un caso de un paciente masculino de 37 años, con manifestaciones clínicas de aproximadamente 1 año de evolución caracterizadas por cefalea holocraneana de gran intensidad, fotofobia, diplopía, que se exacerban en los últimos tres meses con alucinaciones, pérdida de audición de oído izquierdo, refirió exposición de 4 años a heces de aves (palomas) por su trabajo en el puerto marítimo.

Acudió por consulta privada a valoración y manejo, se le efectúa el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, por lo cual se prescribió metformina oral, una vez iniciado el tratamiento presentó exacerbación de los síntomas neurológicos, por lo que se indicó internación hospitalaria y se sometió a investigación para diagnóstico de su enfermedad, con presunción de meningitis bacteriana, se le realizó punción lumbar para estudios microbiológicos y se inició tratamiento empírico con glucopeptido y carbapenemico.

Código ISSN 2588-0551

DOI: 10.31790/inspilip.v3i1.71.g83

Con el esquema antimicrobiano presentó leve mejoría en la intensidad de sus síntomas, en el estudio microbiológico del líquido cefalorraquídeo se observaron estructuras micóticas compatibles con *Cryptococcus*, por lo cual se realizó una segunda punción lumbar para conseguir una muestra adecuada para cultivo y estudio con biología molecular, a fin de establecer el diagnóstico definitivo del microorganismo.

Palabras clave: Criptococosis; *Cryptococcus gattii*; *Cryptococcus*.

Summary

The present is a report of a 37-year-old male patient, who present clinical manifestations of approximately 1 year, by high-intensity holocranial headache, photophobia, diplopia, which were exacerbated in the last three months with hallucinations, loss of Hearing from the left ear, he reported exposure of 4 years to feces of birds (pigeons) for his work in the seaport.

The patient was refer to a private consultation to assessment and management, he was diagnosed with type 2 diabetes mellitus, for which oral metformin was prescribed, once the treatment had begun, exacerbation of the neurological symptoms, so hospitalization was indicated, and He underwent research to diagnose his disease, with presumed bacterial meningitis, he underwent lumbar puncture for microbiological studies and began empirical treatment with glucopeptide and carbapenemic;

With the antimicrobial scheme, there was a slight improvement in the intensity of its symptoms. In the microbiological study of the preliminary cerebrospinal fluid, fungal structures compatible with Cryptococcus were observe; a second lumbar puncture was performed to obtain an adequate sample for culture and study with molecular biology, in order to establish the definitive diagnosis of the microorganism.

Key words*: Cryptococcosis; Cryptococcus*

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v3i1.71.g83

gattii; Cryptococcus.

Reporte de Caso

Paciente masculino de 37 años, sin antecedentes de comorbilidades previas, refirió dentro de los hábitos consumo de cocaína, marihuana, alcohol y tabaco durante aproximadamente 20 años; en cuanto a los antecedentes epidemiológicos refirió contacto cercano y prolongado con aves (específicamente las heces de palomas) durante 4 años, cuando realizaba trabajo de bodeguero en puerto marítimo (empleo anterior).

Acudió por cuadro clínico de aproximadamente 1 año de evolución caracterizado por cefalea holocraneana de inicio súbito de gran intensidad, incapacitante para realizar actividades diarias que desencadena en abandono de la actividad laboral que actualmente ejecuta (guardia de seguridad), se acompaña posteriormente de fotofobia, diplopía y se exacerba los últimos tres meses con alucinaciones, pérdida de audición de oído izquierdo, por cual acude a valoración con neurología, efectuándose tomografía y exámenes de laboratorio, sin evidenciar lesiones aparentes o sugestivas de enfermedad, fue transferido a medicina general para valoración metabólica con base en resultados de laboratorio de elevación de perfil lipídico y criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2, donde inició tratamiento con antidiabéticos orales (metformina), sin embargo, aumenta la intensidad de la cefalea sumándose alteración de la personalidad, vómitos y nistagmo horizontal en ojo izquierdo acompañado de diplopía, visión borrosa, alteración del equilibrio y vómito en una ocasión, tras lo cual acude a nueva valoración neurológica, y se le efectúa resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro, se observa hidrocefalia, por lo que ingresa a hospital de tercer nivel del Ministerio de Salud Pública y posteriormente referido a una institución privada de Guayaquil en octubre de 2018, en donde al segundo día

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v3i1.71.g83

de hospitalización el neurocirujano coloca válvula de derivación ventrículo peritoneal (DVP), sin complicaciones, recibiendo terapia antimicrobiana con meropenem y vancomicina cursando con buena evolución clínica. Al 8° día del posquirúrgico presenta alza térmica en varias ocasiones acompañado de deterioro del sensorio, por lo cual requirió intubación e internación a cuidados intensivos.

Resultados

Se procedió a estudiar muestra de LCR de aspecto turbio, glucorraquia 18mg/dl, proteína 80mg/dl, no se observan bacterias, pero sí levaduras capsuladas compatibles con *Cryptococcus* (figura 1) al examen microscópico directo realizado con técnica de tinción por tinta china, por lo cual se inició tratamiento con fluconazol. Dentro de las pruebas complementarias se solicitó serología para VIH, hepatitis B y C, resultando negativas; IgA, IgG e IgM normales; muestras de esputo seriadas para Bacilo Ácido-Alcohol Resistentes (BAAR) con resultados negativo, cultivo de bacterias y micobacterias sin crecimiento, recuento de CD_4 de 1380 células/mm3, radiografía de tórax sin alteraciones.

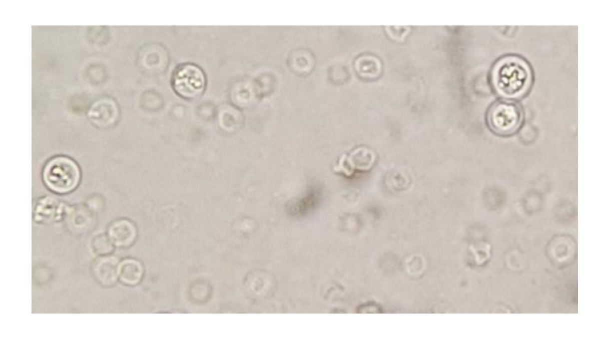


Figura 1. Levadura redonda encapsulada compatible con *Criptococcus*; Fuente: Cultivo de muestra de LCR, estudio efectuado en el Centro de Investigación Microbiológica (CIM).

En la segunda punción lumbar ante persistencia de síntomas, se solicitó el cultivo de LCR, el cual presentó una colonia con aspecto cremoso-brillante de color beige en el agar Sabouraud, se realizó prueba de ureasa positivo, la levadura fue identificada como *Cryptococcus gattii* utilizando la técnica de laboratorio de espectrometría de masas (MALDI-TOF); se realizó cultivo en medio CGB, el cual fue positivo evidenciando el color azul cobalto

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v3i1.71.g83

característico. La confirmación del diagnóstico fue realizado por la amplificación de las regiones IGS1e GS2, "Aislado 1112001 mostró 100 % de identidad con *Cryptococcus gatti*, mediante la secuenciación de la región intergénica (IGS) del gen 28S RNA ribosomal", estableciéndose la detección de *Cryptococcus gattii*.

>Cryptococcus gattii 28S ribosomal RNA gene and intergenic spacer (IGS)

GAACGGGGTGCTGTAAGTGGTAGAGTAGCCTTGTTGCTACGATCCACTGAGGCTAAGCCCTTGTT
CTATAGATTTGTCTCTAATATGTTAGGTCTCGGGGGGCTTCCTCTAGAGACTTGGATGTAAGAGGC
TTTGCTTTTTTTTATGACGATGACTTGTCAAAGTGTGGATGACTCCAGGAGAGAGGTCGGGCTGGT
AATTAGTAATATCAGTCAGTCATTTCAGCTGGCGCCATCGATACTTTATAAGTCAAACTTAACCAT
TTCACTGTGTAGTAAGTAGTAGGCTCTGAATTACTAGAGACACTTGCCAGGTTATCGCAAGTTGGC
AGGCAGGCAGGACACACATACTATTGATTTCACGGTCATGGGGGACTTGGCTGCTGGTGCTTGAG
TTGCATAATAGAGAAGTATATGCATGTCGCGGGGGGGGGGACTTGGCTAAGATGCGTTATGCGGC
AAGCAAGGTAAGTAGTATTTGTATTAAAGTATTTAGTTACTTTTCCAGTCATGGGGGACTTTGATA
GTGGTTGTGAGCCGGAATGAAAAATGGGTAAATGTGGTATGGATGGTGAGAGGGGGAGCTGCCA
AGCGTATGCAGTGGGTGTGCTTATAGCATAGTCAAGAGGGGATGGGCAATTAAATTTTGGAAAGT
TGTTTGACCCGACCTGACGGTGACTCTAATAGGCTGGTCAAGCAAACGTTTAAGTTGAGTCAAGC
TCGGTCAAGCAAAGTCTAGAAAAGATTAATGATCGCTAAGAATTACTCCGGTCGCGGGGGGCTTG
CAACTTGTCTGGCCCACTG

Tabla 1. Secuencia de aminoácidos de *C. gattii* identificado en LCR del paciente; Fuente: Centro de Investigación Microbiológica (CIM).

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v3i1.71.g83

Se determinó el perfil de susceptibilidad utilizando la técnica *Sensititre Yeast One*, presentando sensibilidad a anfotericina B, fluconazol y voriconazol; por lo cual se inició tratamiento con anfotericina B deoxicolato 1 mg/kg/día endovenosa, más fluconazol.

Discusión

La criptococosis es una infección fúngica sistémica, cuyo foco inicial es el parénquima pulmonar, que tiende a ser transitoria, leve y no reconocida; las formas cutáneas, óseas o viscerales pueden presentarse como consecuencia de la diseminación del microorganismo por vía hemática; sin embargo, la forma meníngea es la que más comúnmente se observa de las formas diseminadas; el agente etiológico más común que afecta a los humanos es el *Cryptococcus neoformans* (vars. *neoformans* y *grubii*), aunque se han reportado casos de *Cryptococcus gattii* (especialmente en inmunocompetentes), estos agentes micóticos de tipo levaduriformes, que usualmente se asocian a plantas hospederas, y cuya dispersión se da con la floración de las mismas, en forma de basidiosporas, que se convierten en levaduras, llegando a los mamíferos y aves, quienes pueden transmitir los criptococos a través de su intestino y eliminar levaduras capsuladas en heces, son de amplia distribución geográfica siendo considerados cosmopolitas; la frecuencia de aparición de la enfermedad es esporádica, manifestándose como meningoencefalitis y/o neumonía [1-4].

Cryptococcus gattii es un patógeno fúngico, se clasifica acorde a 4 genotipos (VGI, VGII, VGIII, and VGIV), es endémico en los trópicos y subtrópicos; en muestras clínicas se visualiza como levaduras simples con células redondas o cilíndricas envueltas en una cápsula de polisacárido gruesa, con reportes esporádicos en la región de las Américas; la infección es normalmente adquirida por inhalación desde el medio ambiente,

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v3i1.71.g83

aunque la inoculación directa en la piel también se ha informado, las razones por las que los criptococomas son más comunes con *C. gattii* son desconocidas, hay datos crecientes de que la respuesta inmune a la infección entre huéspedes inmunocompetentes juega un papel importante[2-7].

Históricamente, los ensayos fenotípicos y bioquímicos se usan con frecuencia en los países en desarrollo para la identificación de especies, sin embargo, estos análisis requieren mucho tiempo y son propensos a errores; el uso limitado de la secuenciación MALDI-TOF MS y Sanger en los países en desarrollo se debe a los altos costos; Arastehfar y cols. desarrollaron un panel de ensayos de PCR, el ensayo de PCR multiplex de YEAST PANEL, que identifica las especies de levadura más importantes clínicamente, que incluyen *Cryptococcus spp* [8].

El período de incubación de la infección por *C. gattii* en humanos es incierta, en un estudio de 2006, en siete viajeros a la isla de Vancouver, se determinó un tiempo medio de seis a siete meses (rango de 2 a 11 meses), al igual que con *C. neoformans*, los pacientes infectados por el VIH con infección por *C. gattii* presentan en su mayoría meningoencefalitis, se han reportado dentro de las características sistémicas síntomas como fiebre, escalofríos y pérdida de peso, siendo la fiebre la más frecuente; además de la afección del sistema nervioso central, los ojos y los pulmones, *C. gattii* también puede afectar la piel, los tejidos blandos, huesos, las articulaciones, la médula ósea, la laringe y los ganglios linfáticos (la forma intraabdominal es rara), la forma cutánea puede ocurrir junto con la pulmonar y la infección del SNC o como enfermedad cutánea primaria; en contraste con *C. neoformans*, los pacientes con *C. gattii* son más propensos a presentar criptococomas en el cerebro y los pulmones y con frecuencia son VIH negativos [3, 5].

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v3i1.71.g83

El tratamiento de la infección por *C. gattii* se basa principalmente en la opinión de expertos, no hay datos de ensayos aleatorios con respecto al tratamiento de la infección por *C. gattii*, y las estrategias de manejo óptimas aún no están definidas; la diferenciación de especies es actualmente relevante para conocer mejor su relación con las particularidades geográficas, clínicas de preferencia y resultados del hospedador [4, 6].

En el estudio de Damasceno-Escoura y cols (2019) se identificaron 11 *C. gattii* en pacientes de área no endémica de Brasil para este microorganismo, 4 infectados por VIH, 1 trasplantado de riñón, 1 paciente con descenso de linfocitos T CD4+ de causa desconocida, 1 con enfermedad hepática crónica y 4 inmunocompetentes; Marr y cols. (2019) describieron un 88,2 % de cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos para antígenos de criptococo, en una muestra de 54 pacientes, mientras que solo 5 pacientes de 28 contaron con rescate de *C. gattii* en muestras de lavado bronquioalveolar [6, 7, 9].

Para todos los pacientes con infección por *C. gattii* del sistema nervioso central (SNC), se recomienda la terapia de inducción con una formulación de anfotericina B más flucitosina; a menudo se usa desoxicolato de anfotericina B (0,7 a 1,0 mg/kg por vía intravenosa [IV] una vez al día), pero si hay nefrotoxicidad, las formulaciones de anfotericina B basadas en lípidos como la anfotericina B liposomal (3 a 4 mg/kg por vía intravenosa diaria) o el complejo lipídico de la anfotericina B (5 mg/kg por vía intravenosa diaria) parecen ser igualmente efectivos [4].

El régimen de consolidación de elección para prevenir la recaída es fluconazol en lugar de otro azol, se debe administrar a una dosis de 400 mg por vía oral diariamente durante ocho semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg por vía oral diariamente durante aproximadamente 12 meses para erradicar

DOI: 10.31790/inspilip.v3i1.71.g83

la infección, la duración total de la terapia antifúngica dependerá de la respuesta clínica y la negativización micológica; muchos profesionales extienden la duración de la terapia de mantenimiento más allá de 12 meses para la cura (media de la terapia antifúngica de 18 meses, rango de 8 a 60 meses) [4].

Referencias

1. Castañon, L. Criptococosis. *Departamento de microbiología y parasitología – recursos en micología – UNAM*. (2015). Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/criptococosis.html

2. Chen, S, Marr, K, Sorell, T. Cryptococcus gattii infection: Microbiology, epidemiology, and pathogenesis. UpToDate. (2017). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/cryptococcus-gattii-infection-microbiology-epidemiology-and-pathogenesis

3. Chen, S, Marr, K, Sorell, T. Cryptococcus gattii infection: Clinical features and diagnosis. UpToDate. (2017). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/cryptococcus-gattii-infection-clinical-features-and-diagnosis

4. Chen, S, Marr, K, Sorell, T. Cryptococcus gattii infection: Treatment. UpToDate. (2017). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/cryptococcus-gattii-infection-treatment

5. Akins, Paul T., and Brian Jian. *"The Frozen Brain State of Cryptococcus gattii: A Globe-Trotting, Tropical, Neurotropic Fungus". Neurocritical care* 30.2 (2019): 272-279.

6. Damasceno-Escoura, A, et al. *"Epidemiological, Clinical and Outcome Aspects of Patients with Cryptococcosis Caused by Cryptococcus gattii from a Non-endemic Area of Brazil". Mycopathologia* 184.1 (2019): 65-71.

7. Kitaura, T., Takahashi, M., Umeyama, T., Takeshita, N., Katanami, Y., Takaya, S., Ohmagari, N. (2018). *Cryptococcus gattii genotype VGIIa infection imported from Vancouver Island to Japan. Journal of Infection and Chemotherapy*, 24(7), 573–575. doi:10.1016/j.jiac.2017.12.014

8. Arastehfar, A., Fang, W., Pan, W., Lackner, M., Liao, W., Badiee, P., Boekhout, T. (2018). *YEAST*

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v3i1.71.g83

PANEL Multiplex PCR for Identification of Clinically Important Yeast Species: Stepwise Diagnostic Strategy, Useful for Developing Countries. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2018.09.007.

9. Marr, K. A., Sun, Y., Spec, A., Lu, N., Panackal, A., Bennett, J. (2019). A Multicenter, Longitudinal Cohort Study of Cryptococcosis in HIV-Negative People in the United States. Clinical Infectious Diseases. doi:10.1093/cid/ciz193

Conflicto de interés: el autor declara no tener conflicto de interés y el contenido del manuscrito no ha sido publicado previamente.

Fuente de financiamiento: fondos propios